ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 — N° 70

# Action de l'acétate de médroxyprogestérone sur le cycle sexuel des carnivores domestiques

## THESE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

LEFORBAN Yves. Joseph, Pierre, Marie

Né le 13 Août 1945 à PLELO (Côtes-du-Nord)

**Jury :**

*Président* M. PONTONNIER, Prof. à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

*Assesseurs* M. BERTHELON, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. ROYAL, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0063

# Action de l'acétate de médroxyprogestérone sur le cycle sexuel des carnivores domestiques

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 — N° 70

# Action de l'acétate de médroxyprogestérone sur le cycle des carnivores domestiques

## THESE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

LEFORBAN Yves, Joseph, Pierre, Marie

Né le 13 Août 1945 à PLELO (Côtes-du-Nord)

**Jury :**

*Président* M. PONTONNIER, Prof. à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

*Assesseurs* M. BERTHELON, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. ROYAL, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau 6

—

1971

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

# ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

**Directeur** ..... M. FLORIO
**Directeurs Honoraires** .. MM. PONS
DARRASPEN

Professeur Honoraire: M. LOMBARD

## PERSONNEL ENSEIGNANT

**Chaire de Pharmacie et Toxicologie :**
Professeur titulaire ..... M. GODFRAIN
Maître-Assistant ..... Mme BURGAT-SACAZE
*Pharmacie et Toxicologie*

**Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales :**
Professeur titulaire ..... M. RICO
Maître-Assistant Agrégé .. M. LORGUE
*Physique biologique et médicale*
*Chimie biologique et médicale*

**Chaire d'Anatomie des Animaux Domestiques :**
Professeur titulaire ..... M. PAVAUX
*Anatomie descriptive - Extérieur*
*Anatomie appliquée - Tératologie*

**Chaire de Physiologie et Thérapeutique :**
Professeur titulaire ..... M. RUCKEBUSCH
Maître-Assistant Agrégé .. M. FARGEAS
*Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie*

**Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique :**
Professeur titulaire ..... M. VAN HAVERBEKE
Maître de Conférences, non chef de Service, Prof. sans Chaire ..... M. CABANIE
*Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique*

**Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale :**
Professeur titulaire ..... M. LABIE
Maître-Assistant ..... M. EECKHOUTTE
*Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale*

**Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires :**
Professeur titulaire ..... M. BRIZARD
Maître-Assistant ..... M. DORCHIES
*Zoologie appliquée - Parasitologie externe*
*Parasitologie interne - Clinique*

**Chaire de Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores :**
Professeur titulaire ..... M. FLORIO
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans Chaire ..... M. LESCURE
Maître-Assistant ..... M. GUELFI
*Sémiologie et Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores - Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique*

**Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour :**
Professeur titulaire ..... M. TOURNUT
Maître de Conférences, non chef de Service, Prof. sans Chaire ..... M. ESPINASSE
*Sémiologie et Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour - Clinique*
*Clinique ambulatoire*

**Chaire de Pathologie Chirurgicale :**
Professeur titulaire ..... N.
Maître de Conférences, Chef de Service ..... M. CAZIEUX
*Propédeutique et Sémiologie chirurgicale*
*Technique chirurgicale - Pathologie chirurgicale*
*Podologie - Clinique*

**Chaire de Pathologie de la Reproduction :**
Professeur titulaire ..... M. BERTHELON
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans chaire ..... M. ROYAL
*Sémiologie et propédeutique*
*Pathologie de la Reproduction*
*Obstétrique - Clinique*

**Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire :**
Professeur titulaire ..... M. SAURAT
Maître-Assistant ..... M. CHANTAL
*Maladies Contagieuses - Zoonoses*
*Législation Sanitaire*

**Chaire de Pathologie Générale - Microbiologie - Immunologie :**
Professeur titulaire ..... M. LAUTIE
*Microbiologie - Immunologie*
*Pathologie Générale*

**Chaire de Zootechnie et Economie Rurale :**
Professeur titulaire ..... M. QUEINNEC
Maître-Assistant ..... M. DARRE
*Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène Générale*
*Zootechnie - Elevage - Economie Générale et des productions animales*

**Chaire d'Alimentation :**
Professeur titulaire ..... M. FALIU
Maître-Assistant Agrégé .. M. GRIESS
*Botanique appliquée et Bromatologie*
*Agronomie - Alimentation*

## COURS COMPLEMENTAIRES CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses ..... M. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses ..... M. ARMENGAUD
Energétique ..... M. LABOUCHE
Initiation à l'informatique biomédicale ..... M. FERNET
Agronomie ..... M. COMBRET
Métabolismes ..... M. RAYNAUD

*La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).*

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MES PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS,

A NOTRE PRÉSIDENT DE JURY DE THÈSE

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PONTONNIER

*de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

qui nous a fait le grand hommage d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Hommage respectueux

A NOTRE JURY DE THÈSE :

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR
## M. BERTHELON

*de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*

*Chevalier de la Légion d'Honneur*

Pour l'accueil qu'il nous a toujours réservé. Qu'il trouve ici l'expression respectueuse de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a dispensé et l'honneur qu'il nous fit en nous suggérant ce sujet de Thèse.

Reconnaissance et respect

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR
## L. ROYAL

*de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre Jury de Thèse..

Hommage respectueux

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE NATIONALE

VETERINAIRE DE TOULOUSE

AUX SOCIETES SPECIA ET VETOQUINOL

Pour leur aimable collaboration.

# PLAN

INTRODUCTION

PREMIÈRE PARTIE. — RAPPEL ANATOMIQUE DE L'APPAREIL GENITAL FEMELLE CHEZ LES CARNIVORES.

1) *Portion Glandulaire : les ovaires.*

2) *Portion Tubulaire : les oviductes et l'utérus.*

3) *Portion Copulatrice : le vagin et la vulve.*

DEUXIÈME PARTIE. — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DU CYCLE SEXUEL CHEZ LES CARNIVORES.

1) *Généralités.*

2) *Le cycle sexuel de la chienne.*

3) *Le cycle sexuel de la chatte.*

4) *Le mécanisme de l'ovulation.*

TROISIÈME PARTIE. — LES PROGESTATIFS DE SYNTHESE.

1) *Généralités.*

2) *Classification.*

3) *L'Acétate de Medroxyprogestérone.*

*A*) Constitution chimique.

B) Pharmacodynamie.

*C*) Mécanisme d'action.

*D*) Utilisation pratique - Posologie.

1° Force orale.

2° Force injectable.

*a*) Indications.

*b*) Conséquences de l'administration du M.A.P.

*c*) Incidents consécutifs à l'administration du M.A.P.

QUATRIÈME PARTIE. — EXPERIMENTATION.

1) Chienne.

2) Chatte.

3) Discussion.

CONCLUSION

# INTRODUCTION

Déjà largement pratiquée dans l'espèce humaine, la contraception a, depuis quelques années, fait son entrée également en médecine vétérinaire.

Dans l'espèce humaine, l'importance de la mortalité conduisit, pendant longtemps, à rechercher une multiplication intense. Les progrès de la médecine et la longévité accrue ont inversé le problème.

De même, l'étonnante fécondité du règne animal a amené l'homme à chercher les moyens de guider celle-ci et, parfois, de la limiter. Toutes nos espèces de mammifères domestiques ont fait l'objet d'études visant à modifier artificiellement leur cycle sexuel. Chez les animaux de la ferme, ces modifications revêtiront surtout un but zootechnique : ce sera la synchronisation des chaleurs dans les grands effectifs porcins, ovins et maintenant bovins. Chez les carnivores domestiques, on pourra, soit ajourner, soit supprimer totalement l'œstrus, évitant ainsi au propriétaire aussi bien les inconvénients liés à cette période, que l'éventualité d'une gestation : les modifications caractérielles des animaux et les écoulements vaginaux se produisant lors de l'œstrus ne sont pas sans poser quelques problèmes aux propriétaires surtout citadins.

Le but de ce modeste ouvrage sera d'envisager l'emploi d'un progestatif de synthèse, l'Acétate de Medroxyprogesterone, chez les carnivores domestiques, en vue d'obtenir une suppression ou un ajournement de l'œstrus.

Avant d'envisager l'étude de ce produit, il nous a paru nécessaire de faire quelques rappels anatomiques et physiologiques relatifs à l'appareil génital des carnivores.

*PREMIERE PARTIE*

# RAPPEL ANATOMIQUE DE L'APPAREIL GENITAL FEMELLE CHEZ LES CARNIVORES

## I) Portion glandulaire : les Ovaires.

Masses de forme ovoïde dont la longueur varie avec la taille des sujets, les ovaires sont situés au niveau des troisième et quatrième apophyses transverses en regard de l'extrémité postérieure des reins. L'ovaire gauche est, en général, plus antérieur que le droit et plus directement en contact avec le rein correspondant. Ils sont en général bosselés et enfermés dans une bourse ovarique chargée de graisse, ouverte en dedans par une fente très étroite chez la chienne, beaucoup plus large chez la chatte. La paroi externe de cette bourse ovarique est formée par le ligament large lui-même, quant à la paroi interne, elle est composée d'une mince lame dépendant également du ligament large, qui part de l'extrémité postérieure du rein, coiffe l'ovaire et se continue sur la corne, formant un ligament utéro-ovarien peu net.

Chez la chatte, les ovaires, proportionnellement plus gros que chez la chienne, occupent à peu près la même situation ; l'ovaire gauche est cependant plus antérieur. La bourse ovarique est plus petite et moins infiltrée de graisse, elle laisse apercevoir la saillie de l'ovaire. De plus, en regard de l'ovaire, on trouve, dans le ligament large, un parovarium, ou organe de Rosen Müller, qui est un reste du corps de Wolff de l'embryon.

## 2) Portion tubulaire : les Oviductes et l'Utérus

Les oviductes sont courts, étroits et à peine sinueux ; on les appelle aussi trompes de Fallope. Ils commencent par un pavillon frangé et plissé se fixant sur l'ovaire en regard de l'ouverture interne de la bourse ovarique et se poursuivent par une étroite ouverture jusqu'aux cornes utérines avec lesquelles ils se confondent insensiblement. Chez la chatte, les oviductes sont plus longs et plus flexueux que chez la chienne.

L'utérus est bicorne ; le corps est très court, cylindrique, de diamètre étroit, il est situé entre la vessie et le rectum ; les cornes au contraire sont très longues, la corne droite un peu plus que la gauche, presque rectilignes ; grêles et dures chez la femelle impubère, elles augmentent considérablement de volume chez celles qui ont mis bas pour atteindre approximativement le volume du gros intestin. Elles sont fortement divergentes vers l'avant et vers le haut et réunies l'une à l'autre sur un tout petit espace dans l'angle de séparation.

La muqueuse est lisse et grisâtre. La lumière de l'utérus est peu spacieuse à l'état non gravidique, celle du corps est particulièrement réduite. Cette cavité communique avec celle du vagin au niveau d'un épaississement considérable de la paroi : le col utérin. Celui-ci est court, il proémine en arrière dans la cavité vaginale. Il est traversé par un canal cervical court, étroit et rectiligne.

Le ligament large s'étend de chaque côté de l'utérus en demi-cercle, des ovaires jusqu'au vagin. De sa face externe, se détache un ligament rond très développé qui se poursuit jusqu'à la peau de la région inguinale.

## 3) Portion copulatrice : le Vagin et la Vulve.

Le vagin est long et beaucoup plus vaste que l'utérus : il est deux à trois fois plus volumineux que l'utérus et aisément dilatable. Sa muqueuse présente, au niveau du plafond, des plis longitudinaux très accusés.

La vulve est de forme triangulaire, située loin de l'anus, en région sous-ischiale ; elle est fortement pendante en arrière et en bas ; sa commissure inférieure, aiguë chez la chienne et arrondie chez la chatte, loge le clitoris, petit et de forme conique, entouré d'un repli muqueux et pourvu, chez la chatte, d'un axe cartilagineux. Les lèvres vulvaires sont simples, en forme de bourrelets charnus et de nature cutanéo-muqueuse. Le canal vulvaire, infléchi en bas et en arrière de l'ischium, présente un méat urinaire formé par une fente étroite. Il est limité, en avant, par un repli muqueux transversal plus accusé à la partie inférieure que sur les parties latérales, qui représente l'hymen.

La muqueuse qui tapisse la cavité vulvaire est lisse et de coloration rouge plus foncée que celle du vagin.

*DEUXIEME PARTIE*

# RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DU CYCLE SEXUEL CHEZ LES CARNIVORES

## 1) Généralités.

L'appareil génital femelle de tous les mammifères présente, pendant la durée de leur activité génitale, des modifications structurales se produisant toujours dans le même ordre et revenant à intervalle périodique, suivant un rythme bien défini pour chaque espèce.

Ces modifications, connues sous le nom de cycle œstral ou cycle sexuel, commencent au moment de la puberté et se poursuivent tout au long de la vie génitale. La durée et la fréquence du cycle varient d'une espèce à l'autre. Chez certains animaux, l'activité sexuelle se poursuit toute l'année, si bien que les cycles se succèdent sans arrêt, c'est le cas des bovins et des porcins ; chez d'autres, au contraire, l'activité sexuelle ne se manifeste qu'à certaines périodes de l'année, c'est le cas des carnivores pour qui le cycle est saisonnier. Au cours de chaque période, il peut y avoir, soit un seul cycle œstral (chienne : espèce monoœstrale), soit plusieurs cycles successifs (chatte : espèce polyœstrale).

Le cycle œstral peut être divisé artificiellement en quatre périodes :

— le Pro-œstrus ou période de préparation au rut,

— l'Œstrus ou période de rut,

— le Post-œstrus ou metœstrus : qui suit le rut,

— le Diœstrus ou anœstrus : caractérisé par le repos sexuel.

La période diœstrale est de longue durée chez les espèces à cycle saisonnier comme la chienne et la chatte.

Chez les femelles pubères, les follicules de De Graff préformés dès la naissance, se rompent à intervalle régulier, ils sont alors remplacés par le corps jaune de durée éphémère s'il n'y a pas gestation. Entre la phase de maturation folliculaire et la phase de formation du corps jaune, se place l'ovulation. Celle-ci est spontanée chez la chienne, c'est-à-dire qu'elle apparaît en dehors de tout rapprochement sexuel ; chez la chatte, elle est dépendante du coït, c'est une espèce à ovulation provoquée.

## 2) **Le cycle sexuel de la chienne.**

Les premiers signes de puberté apparaissent vers six mois chez la chienne ; à partir de ce moment, les chaleurs se produisent à intervalles plus ou moins réguliers, tous les six mois environ, au printemps et en automne ; un seul cycle évolue au cours de chaque période. La chienne est monoœstrale. Il arrive cependant que chez les chiennes de petite taille, on puisse observer plusieurs cycles par époque sexuelle (jusqu'à quatre cycles). La durée de l'anœstrus est, dans ce cas, écourtée et de l'ordre de trois à quatre mois selon le nombre de cycles. De plus, l'intervalle entre les œstrus croît jusque vers l'âge de quatre ans, pour diminuer ensuite.

Nous étudierons successivement les quatre phases du cycle de la chienne, à savoir :

— le pro-œstrus : durée 9 jours environ,
— l'œstrus : durée 9 jours également,
— le metœstrus : durée 2 mois environ,
— l'anœstrus : durée 4 mois environ.

### a) *Le Pro-œstrus.*

Il se manifeste par un écoulement sanguin au niveau

des lèvres vulvaires qui s'épaississent et se tuméfient progressivement. Cet écoulement se poursuit pendant environ 9 jours, avec des variantes allant de 4 à 14 jours.

Dans les jours qui précèdent le pro-œstrus, la chienne devient indolente et triste, cette prostation pouvant aller, parfois, jusqu'à l'anorexie. Ces modifications caractérielles prennent fin, en général, dès l'apparition des pertes hémorragiques. La turgescence vulvaire est, suivant les cas, antérieure, synchrone ou postérieure à l'écoulement sanguin. Cette turgescence atteint son maximum juste avant l'œstrus. Durant cette période, les mâles sont attirés mais la chienne refuse l'accouplement.

Beach et Gilmore ont montré que c'était l'urine de la chienne qui constituait le facteur attractif pour le mâle. Il paraît vraisemblable que cette attractivité soit liée aux œstrogènes contenus en grande quantité dans l'urine à cette période.

Au cours du pro-œstrus, le tractus génital est soumis à un certain nombre de modifications structurales. Au niveau des oviductes et des cornes utérines, se produit une forte congestion et il y a hyperactivité des cellules épithéliales de la muqueuse qui augmentent de taille et prolifèrent. Il y a épaississement de la muqueuse utérine relevant en partie de la prolifération cellulaire, en partie de phénomènes oedémateux débutant dans la profondeur du chorion pour s'étendre progressivement en surface. Au niveau de cette muqueuse hyperhémiée, se produisent également des phénomènes sécrétoires. L'épithélium vaginal s'épaissit aussi considérablement au cours du pro-œstrus : les couches superficielles se kératinisent puis, desquament d'autant plus facilement et intensément que l'on se rapproche de l'œstrus. A ce moment, le frottis vaginal se caractérise par la présence de nombreuses hématies, de grandes cellules épithéliales kératinisées et par la diminution progressive jusqu'à l'œstrus du nombre des leucocytes.

b) *L'Œstrus.*

L'écoulement sanguin a diminué ou cessé, il est

remplacé par une sécrétion jaune paille. La tuméfaction vulvaire est maximum. L'ovulation survient habituellement de un à trois jours après la première acceptation du mâle, c'est-à-dire vers la fin de l'œstrus ; seule la saillie effectuée à ce moment sera donc fécondante. Cette ovulation est spontanée. La période d'ovulation se poursuivant pendant un temps assez long, les chiennes en liberté sont souvent fécondées par plusieurs mâles (superfécondation). On ne connaît pas la durée de survie possible des œufs avant la fécondation, mais il semble certain qu'elle peut être de quatre jours et même davantage. L'œuf atteint l'oviducte en 24 heures environ et s'y maintient pendant plusieurs jours.

Il est à noter que la durée de l'œstrus et du proœstrus varient généralement en sens inverse, de sorte que si l'un est court, l'autre est allongé mais la durée moyenne de ces deux phases associées est d'environ 18 à 21 jours.

Le comportement de la chienne pendant cette période est un encouragement très actif à l'accouplement pour le mâle. Ce changement de comportement coïncide avec l'arrêt des pertes hémorragiques. Cette invitation à l'accouplement est maximum vers le deuxième ou troisième jour de l'œstrus puis diminue progressivement.

Les modifications structurales du tractus génital observées au cours de cette période sont les suivantes : au niveau des oviductes et de l'utérus, les sécrétions deviennent plus abondantes, celles-ci semblent jouer un rôle dans la nutrition et la protection de l'œuf ainsi que dans la maturation spermatique. Ceci explique que les spermatozoïdes peuvent rester dans les trompes pendant plus de 24 heures, sans perdre leur capacité fécondante.

L'excitation du vagin et du cervix par le coït déclenche des contractions utérines et salpingiennes dont la résultante est de faire progresser le sperme vers la partie supérieure de la trompe. La descente des ovules, au travers des trompes, est davantage dépendante de l'équilibre

hormonal œstro-progestatif. La motilité utérine d'intensité maximum immédiatement avant et au cours des chaleurs, devient irrégulière au cours des deux jours suivants, elle paraît liée à une imprégnation folliculinique maximum au cours de cette période.

Au cours de l'œstrus, l'utérus est aussi très sensible à l'action de l'ocytocine dont la libération, à partir du lobe postérieur de l'hypophyse, se trouve augmentée à ce moment sous l'effet des excitations provenant de la copulation.

L'aspect des frottis vaginaux au début de l'œstrus varie peu par rapport à celui des derniers stades du proœstrus : l'image est presque entièrement constituée par des cellules épithéliales kératinisées et quelques hématies. Au dernier stade de l'œstrus, les leucocytes réapparaissent.

c) *Le Métœstrus.*

Cette phase correspond à la période d'activité du corps jaune, c'est la phase progestéronique par opposition aux deux phases précédentes qui étaient œstrogéniques. Le corps jaune n'est définitivement constitué qu'à la fin de la troisième semaine qui suit l'ovulation. En absence de conception, sa régression débute dès le premier mois et se poursuit jusqu'à la fin du métœstrus.

Pendant cette phase, on assiste à une activité considérable de l'utérus : s'il y a eu conception, c'est la période de gravidité, mais, même en absence de conception, l'utérus continue de se transformer pendant toute la durée de l'activité du corps jaune, soit pendant environ 30 jours.

La vulve retrouve sa taille normale et, dès les premiers jours du métœstrus, la chienne refuse le mâle.

L'examen du frottis vaginal montre un accroissement rapide du nombre des leucocytes aussitôt après l'œstrus, ce nombre décroissant ensuite graduellement de sorte qu'au vingtième jour, tous les leucocytes ont dis-

paru. Des cellules épithéliales nucléées accompagnent ces leucocytes. Du vingtième au quarantième jour, l'image du frottis se modifie progressivement pour prendre l'apparence de celle de l'anœstrus.

La régression des corps jaunes s'accompagne assez souvent d'une montée laiteuse et d'un comportement rappelant la mise bas. Il s'agit d'une pseudo-gestation ou gestation nerveuse. La durée de cette pseudo-gestation est comparable à celle de la gestation, soit environ deux mois.

d) *L'Anœstrus.*

C'est la période de repos de l'appareil génital : en l'absence de gestation ou de pseudo-gestation, elle dure environ quatre mois. Le début de cette phase est mal défini et se confond avec la fin de la phase précédente.

L'image du frottis vaginal se caractérise par la présence de grandes cellules épithéliales nucléées avec quelques polynucléaires et quelques cellules anucléées.

Il est à remarquer que, chez la chienne, la gestation dont la durée est de 63 jours environ, ne modifie pas la succession des cycles sexuels. Les chaleurs réapparaissent quatre mois environ après la mise bas.

### 3) **Le cycle sexuel de la chatte.**

La puberté est un peu plus précoce que chez la chienne : elle apparaît entre 6 et 12 mois.

La chatte a également un cycle œstral saisonnier avec deux époques de chaleurs qui se produisent généralement au printemps et au début de l'automne. Chaque période sexuelle comporte un, deux ou trois cycles, ou même davantage. Ce nombre variant selon la race : la chatte Persane présente en général deux cycles par an et les chaleurs sont d'intensité modérée ; la chatte Européenne en présente environ trois, tandis que le Siamois peut en présenter jusqu'à sept. Le début des chaleurs est brusque et l'intervalle qui sépare chaque chaleur est d'environ quatre semaines.

L'ovulation est provoquée, elle dépend du coït : elle survient de 24 à 48 heures après ce dernier et porte sur 3 à 4 ovules. S'il n'y a pas accouplement, les follicules peuvent persister et l'œstrus devient alors permanent : c'est l'hyperœstrus qui est fréquent chez les Siamois.

Comme chez la chienne, il se produit au cours de l'œstrus une modification du comportement de l'animal se caractérisant par une hyperexcitabilité : on assiste, chez la chatte, à une véritable parade sexuelle, l'animal miaule, se frotte contre les meubles, trépigne sur place, urine fréquemment.

Le corps jaune atteint son développement maximum en 10 à 16 jours après l'ovulation. Survient ensuite la phase progestative avec période d'activité maximale de l'utérus au vingtième jour. S'il y a eu gestation, le corps jaune se maintient inchangé jusqu'au trentième jour, puis régresse lentement et est à peine visible au moment du part ; il n'est donc pas indispensable dans la deuxième partie de la gestation. L'œuf arrive dans la cavité utérine environ quatre jours après l'ovulation.

L'œstrus réapparaît très précocement après la parturition : il n'est pas rare de le voir réapparaître une à deux semaines après la mise bas. Le chat est, en effet, l'une des espèces animales chez qui le cycle œstral n'est pas inhibé par la lactation. Cette précocité de réapparition de l'œstrus dépend d'une part de l'époque de l'année où la mise bas s'est produite (les chaleurs sont plus précoces si la mise bas a eu lieu au printemps), et, d'autre part, de l'accessibilité au mâle : si la chatte reste auprès de ses petits, sans contact avec le mâle, l'œstrus n'apparaît qu'à la fin de la lactation, soit, environ, trois semaines après la mise bas.

Il en résulte qu'une chatte peut mettre bas trois ou quatre fois par an.

### 4) Le mécanisme de l'ovulation : les hormones sexuelles.

L'activité endocrine de l'ovaire se traduit par la

sécrétion de deux hormones essentielles : la folliculine ou œstrogène et la progestérone ou lutéine dont l'origine et les fonctions sont distinctes.

La folliculine semble provenir des cellules thécales du follicule et aussi des cellules intersticielles dispersées dans le stroma ovarien, quant à la progestérone, elle provient exclusivement des cellules lutéiniques des corps jaunes.

Le cycle œstral est déterminé par des changements dans l'équilibre de ces hormones. Cet équilibre œstro-progestatif, et donc la succession des différentes phases du cycle, semble dépendre de l'existence et du fonctionnement d'une horloge biologique d'une admirable précision.

Il y a quelques années encore, on considérait que l'hypophyse remplissait ce rôle d'une manière exclusive et que la régulation des sécrétions hypophysaires se faisait par le phénomène de « Feed Back » classique. Selon cette conception, on pouvait donner le schéma suivant du cycle hypophyso-ovarien : au début du cycle, la F.S.H. (Follicule Stimulating Hormone) provoque au niveau de l'ovaire la maturation folliculaire, laquelle s'accompagne de la sécrétion d'œstrogène qui, en plus de son action sur le tractus génital, intervient au niveau hypophysaire en freinant la sécrétion de F.S.H. et en déclenchant la sécrétion de L.H. (Luteinizing Hormone).

Chez la chatte, l'œstrus est caractérisé par la seule production de F.S.H. jusqu'à l'accouplement. L.H. n'est pas produit jusque là (Sulman) (40).

Chez la chienne, l'ovulation se produit pour un certain équilibre F.S.H./L.H. complété par un équilibre déterminé des hormones sexuelles, œstrogène-progestérone ; puis, le L.H., en association possible avec L.T.H. (Luteotrophic Hormone) ou prolactine, sécrétée également par l'hypophyse, provoque au niveau de l'ovaire, la constitution et l'activité fonctionnelle du corps jaune.

La progestérone élaborée par le corps jaune va agir

sur l'utérus préparé par la folliculine pour en réaliser la transformation prégravidique (phase progestative) et assurer la nutrition de l'œuf en cas de gestation.

Cette conception faisant de l'hypophyse un moteur autonome, à activité spontanée, puisant en lui seul les éléments de son activité, ne permet pas d'expliquer certains phénomènes tels que l'apparition saisonnière du cycle ou l'atrophie gonadique constatée lors de certaines lésions spontanées ou provoquées du système nerveux central et de l'hypothalamus. On admet donc aujourd'hui que les régulations hormonales sont elles-mêmes contrôlées par le système nerveux et, au concept de l'hypophyse « chef d'orchestre du concert endocrinien », suivant la formule consacrée, s'est substitué celui d'un complexe hypothalamo-hypophysaire.

L'hypophyse, par la tige pituitaire, est en effet en relation avec les centres hypothalamiques, eux-mêmes en connexion avec le cortex et les organes des sens.

L'hypothalamus élabore des substances particulières (Releasing Factors), véritables agents neuro-transmetteurs, qui, amenés jusqu'au lobe antérieur de l'hypophyse par le système porte hypophysaire, excitent l'activité des cellules de cet organe. La sécrétion de F.S.H. et L.H. est induite par les G.R.F. (Gonadotrophine Releasing Factors), tandis que celle d'A.C.T.H. est induite par les C.R.F. (Corticotrophin Releasing Factor). Ces substances ont d'ailleurs été isolées récemment et il s'agirait de substances à chaînes polypeptidiques de poids moléculaire voisin de 2 000. Ces centres hypothalamiques semblent capables d'adapter leur activité aux stimulations d'origine corticale ou neurovégétative.

Des travaux récents ont montré que la stimulation de l'activité hypophysaire (F.S.H. ou L.H.) par abaissement du taux d'hormones circulantes induites (folliculine ou progestérone) implique nécessairement l'intervention de l'hypothalamus ; par contre, le freinage de cette activité hypophysaire, quand le taux d'hormones

circulantes atteint un certain seuil, pourrait se faire d'une manière directe sans passer par l'hypothalamus.

Cette complexité relative des mécanismes explique pourquoi il est illusoire de vouloir résoudre tous les troubles fonctionnels de l'appareil génital en les rattachant à un déficit ou à un excès hormonal ; elle explique aussi la profonde influence des facteurs d'environnement et des facteurs psychiques sur les processus de reproduction. L'apparition saisonnière du cycle sexuel chez les carnivores peut trouver un début d'explication en faisant intervenir la luminosité. En effet, aux deux périodes d'activité sexuelle (début du printemps et début de l'automne), la durée de luminosité est sensiblement la même (13 h 30 environ). L'action de la lumière pourrait donc se faire, soit d'une manière directe par l'intermédiaire des radiations de courte longueur d'onde agissant sur l'hypothalamus, soit par l'intermédiaire des relais optiques. Sous l'effet de cette excitation lumineuse, l'hypothalamus répondrait par la libération de G.R.F. qui, agissant sur l'hypophyse, déterminerait la libération de F.S.H. et L.H. (Derivaux) (15).

*TROISIEME PARTIE*

# LES PROGESTATIFS DE SYNTHESE

## 1) Généralités.

On appelle ainsi toute une série de substances à propriétés analogues à celles de la progestérone. Cette dernière, outre son action régulatrice sur la périodicité du cycle, a un rôle progestatif en préparant la muqueuse à la nidation de l'œuf et un rôle gestatif en maintenant les conditions nécessaires au développement de la gestation.

Lors de la phase progestative, la progestérone est sécrétée surtout par le corps jaune, accessoirement par la surrénale ; pendant la gestation, le placenta prend progressivement le relais du corps jaune pour assurer cette sécrétion, chez certaines espèces. La quantité d'hormones sécrétées varie suivant l'état physiologique de la femelle ; elle est rapidement métabolisée, il est donc nécessaire que cette destruction rapide se trouve compensée par une production continue de cette hormone.

La mesure de l'activité lutéale, c'est-à-dire du taux de progestérone dans le sérum ou dans l'urine, se fait par des tests biologiques caractéristiques.

Parmi ceux-ci, on peut citer :

— le test de Corner basé sur l'apparition de la dentelle utérine chez la lapine castrée ;

— le test de Clauberg semblable au précédent à cette différence que la lapine castrée est remplacée par

une lapine immature préparée par le benzoate d'œstradiol ;

— le test de conservation de la grossesse chez la rate gestante castrée au 10e jour de la gestation ;

— le test de l'inhibition de l'avortement ocytocique chez la lapine.

Les substances stéroïdes à action progestative, qui sont apparues en grand nombre depuis ces dernières années, ont l'avantage sur la progestérone d'être actives à dose relativement faible et, pour la plupart, aussi bien par voie buccale que parentérale.

En thérapeutique humaine, ces produits sont, non seulement utilisés comme contraceptifs, mais aussi dans le traitement des troubles menstruels et de certaines stérilités ; en médecine vétérinaire, on les a aussi utilisés à des fins thérapeutiques (pseudo-gestation, métrorragie fonctionnelle, pyomètre de la chienne), mais leur principale indication demeure le contrôle du cycle sexuel.

Notons, avant d'envisager l'étude analytique de ces substances, quelques points particuliers de la nomenclature :

— le terme progestatif ou de progestinogène doit être réservé aux corps qui provoquent la transformation prégravidique de l'endomètre et qui maintiennent la gravidité chez la femelle castrée ;

— le nom de progestéroïde ou progestagène désigne toute substance qui modifie les sécrétions de l'endomètre préparé par un œstrogène ;

— celui de gestagène désigne l'association d'œstrogène et de progestagène.

On doit donc parler de stéroïdes anovulatoires lorsque l'on vise l'inhibition de l'ovulation indépendamment des autres fonctions hormonales secondaires (O.M.S.) (33).

## 2) Classification.

On peut classer les nombreuses substances étudiées en deux groupes : les dérivés de la progestérone et ceux de la testostérone (Lévy et Henry-Suchet).

D'une façon schématique, on peut dire que les premiers ont surtout une action progestative alors que les seconds ont surtout des effets anovulatoires. Les dérivés de la progestérone dérivent du noyau Pregnane, ceux de la testostérone, du noyau Androstane. Tous ces produits ont donc la même structure de base et se différencient entre eux par le groupement substitué ou additionné sur ce noyau. Par ces substitutions, on est arrivé à des produits dont l'action complexe est parfois fort éloignée de celle de la progestérone naturelle. L'activité progestative de ces substances se trouve souvent renforcée par l'adjonction de faibles quantités d'oestrogène.

### A) Les dérivés de la progestérone.

#### a) *La progestérone naturelle* (Lutogyl N.D.).

La progestérone naturelle a, à la fois une action progestative et anovulatoire. En effet, tant que le corps jaune est actif, il ne se produit pas de nouvelle maturation folliculaire. Haberlandt a montré que l'administration répétée d'extrait de corps jaune suspendait l'activité ovarienne pendant une certaine période.

L'hormone du corps jaune administrée par voie parentérale a donc la propriété de bloquer le cycle sexuel dans l'état où il se trouve et de permettre l'apparition de l'œstrus quelques jours après l'arrêt des injections.

La progestérone naturelle peut être obtenue par synthèse mais est inactive par voie buccale. Son inconvénient majeur réside dans sa brièveté d'action (moins d'une semaine), ce qui nécessite des injections répétées. On a donc cherché à préparer une progestérone retard.

b) *La progestérone retard.*

C'est le capronate de 17 α hydroxyprogesterone. Il est utilisé sous forme injectable à la dose de 4 à 5 mg/kg. Ce corps ne semble pas influencer l'ovulation et n'est pas virilisant : il est administré par voie intramusculaire. Il a été utilisé avec de bons résultats, à la dose de 200 mg en association avec un androgène retard (200 mg également) pour stopper les manifestations œstrales chez la chienne (Bertrand - Deschanel) (7).

c) *Stéréoisomères de la progestérone ou retrostéroïdes.*

C'est la dehydroretroprogestérone (Duphaston N.D.). Ce composé n'a aucune action sur l'ovulation même à forte dose.

d) *Les éthers énoliques de la progestérone.*

• Ether énolique cyclopentilique de la progestérone (Luteovis N.D.).

• Ether énolique cyclopentilique de la 17 α acetoxyprogestérone (Prokan N.D. - Gestovis N.D.). Ce composé, actif per os, inhibe l'ovulation chez la lapine.

Bryan (10) expérimentant sur la chienne, a montré qu'aux doses de 10 mg, 4 mg et 2 mg/kg et par jour, per os, il inhibait l'apparition de l'œstrus. Il peut aussi être utilisé par voie parentérale à la dose de 4 mg/kg.

e) *La 17 α hydroxyprogestérone et ses dérivés.*

• La 17 α hydroxyprogestérone possède une activité retard étalée sur une dizaine de jours. C'est un progestatif pur, non virilisant mais qui ne semble pas influencer l'ovulation.

• L'hydroxyméthyl progestérone (Anovulin N.D.) peut être utilisé par voie injectable à la dose moyenne de 50 mg chez les carnivores pour inhiber l'ovulation.

• La 6 chloro 17 α acétoxyprogestérone ou 6 chloro 6 dehydro 17 α hydroxyprogestérone. C'est la Chlormadinone ou C.A.P. (Lutestral N.D.). Ce dérivé actif per

os possède des effets progestatifs et anovulatoires très marqués et il est utilisé chez les animaux domestiques.

• La 6 méthyl 17 $^{\alpha}$ acétoxyprogestérone ou acétate de 6 $^{\alpha}$ hydroxyprogestérone ou *médroxyprogestérone* (Supprestral N.D.). C'est le *M.A.P.* et il fera l'objet d'un chapitre spécial.

On utilise aussi l'acétate de melengestrol (M.G.A.) et l'acétate de fluorogestrone (F.G.A.).

### B) Les dérivés de la testostérone.

On a utilisé parfois la testostérone en solution aqueuse ou huileuse. Son efficacité est certaine mais de courte durée. La suppression de la fonction methyl en 19 dans la formule de la testostérone et l'adjonction en 17 de différents radicaux donnent une série de corps doués d'une puissante activité progestative par voie bucale. Ce sont les dérivés de la 19 nortestostérone. (Travaux de Djerassi et Coll. - Laboratoire Syntex - Mexico). Ces corps sont appelés norstéroïdes. ils sont dérivés de l'œstrone et sont obtenus industriellement à partir de l'œstradiol.

Parmi les nombreux dérivés étudiés et commercialisés (Guillemin et Hardy), nous ne signalerons que les plus connus.

On les classe en deux grandes familles :

— les dérivés de l'œstronolone,

— les dérivés de l'œstrénol.

a) *Dérivés de l'œstronolone :*

Ce sont les plus connus et les plus utilisés ; ils se divisent en trois groupes :

— *Corps à action progestagène dominante :* le principal est le 17 $^{\alpha}$ éthinyl ($^{\Delta}$ 4.5.) 19 nortestostérone ou Norethindrone (Norluten N.D.). Il possède des effets progestatifs et anovulatoires marqués, mais aussi masculinisants pour le fœtus.

— *Corps à action progestagène, androgène et anabolisante.* Les principaux sont :

• Le 17 α éthyl 19 nortestostérone ou Norethandrolone (Nilevar N.D.). Il est utilisé comme anabolisant.

• Le 17 α méthyl 19 nortestostérone ou Normethandrolone (Orgasteron N.D.). Il a des propriétés moins marquées que le précédent ; on l'utilise dans les troubles du cycle et les hémorragies fonctionnelles.

— *Corps à action progestagène et œstrogène dominante :* c'est le Norethynodrel (Enidrel N.D.) ou 17 α éthinyl (Δ 5.10.) 19 nortestostérone : il possède une forte action anovulatoire.

b) *Dérivé de l'œstrénol :*

Le dérivé majeur est le lynœstrénol (Lyndiol N.D.).

## 3) L'acetate de Medroxyprogestérone.

### A) Constitution chimique.

C'est le $C_{24}H_{34}O_4$.

Son poids moléculaire est de 386,51.

Il se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche, fondant vers 203-205° (Kofler).

Il est soluble à 20° dans le chloroforme, le diméthylformamide, relativement soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'eau.

### B) Pharmacodynamie.

a) *Toxicité :*

— *toxicité aiguë et subaiguë :*

L'injection unique, par voie intrapéritonéale, de 2,5 g/kg sous forme de suspension aqueuse, ne provoque aucune manifestation toxique chez la souris.

L'administration orale, pendant 15 jours consécu-

tifs, d'une dose quotidienne de 50 mg/kg au rat, n'entraîne ni mortalité, ni perte de poids des animaux traités. Les examens macroscopiques après autopsie ne révèlent aucune altération pathologique.

— *toxicité chronique :*

Chez le rat, l'administration par voie orale ou sous-cutanée d'une dose quotidienne de 0,5 mg/kg (40 animaux) pendant 40 jours consécutifs, a été très bien tolérée : on n'a observé aucune mortalité ; les poids des animaux traités a augmenté par rapport à celui des témoins ; le comportement des animaux est resté normal ; chez les animaux sacrifiés après l'expérience, aucune altération des parenchymes n'a été observée.

Chez le chien, l'administration per os d'une dose quotidienne de 0,5 mg/kg pendant 20 jours consécutifs n'a pas permis de relever d'anomalies imputables à l'action du produit.

b) *Activité expérimentale :*

① *Activité progestative expérimentale :*

L'importance de l'activité progestative du M.A.P. a été mise en évidence par les expériences de Sala, Camerino et Cavallero, basées sur les tests suivants :

— *Test de Clauberg* (modifié par Mac Phail) :

On compare l'activité progestative du M.A.P. à celle de la progestérone. Cette comparaison montre que le M.A.P. exerce une activité analogue à celle de la progestérone pour des doses 8,3 fois moindres (lorsqu'il est administré per os et la progestérone par voie sous-cutanée) et pour des doses 10,5 fois moindres (lorsque les deux produits sont injectés par voie sous-cutanée).

Par ailleurs, la comparaison entre le M.A.P. et l'éthinyl 17 $\alpha$ testostérone montre que, pour une activité comparable, il faut des doses 145 fois plus fortes d'éthinyl 17 $\alpha$ testostérone.

— *Test de la teneur en anhydrase carbonique de l'endomètre :*

On sait que l'importance de la teneur en anhydrase carbonique de la muqueuse utérine a été retenue comme test d'activité lutéinisante, étant donné le rapport étroit qui semble toujours exister entre le taux de cet enzyme et le pouvoir progestatif d'un stéroïde.

Utilisant des doses identiques à celles adoptées pour la détermination de l'activité progestative selon le test de Clauberg, et administrées par les mêmes voies, SALA et collaborateurs ont pu comparer l'action du MA.P. à celle de la progestérone chez la lapine.

Ils ont ainsi constaté que le M.A.P. augmente très nettement le taux d'anhydrase carbonique de l'endomètre et que les valeurs données par ce test sont en bonne corrélation avec celles du test de Clauberg pour l'activité du produit administré par voie orale ou sous-cutanée.

— *Effet sur le déciduome provoqué :*

Chez la rate castrée, préalablement sensibilisée par administration d'œstradiol (0,1 µ g par jour pendant 5 jours) et dont on stimule mécaniquement une corne utérine (par passage d'un fil de coton dans la cavité), la progestérone par voie parentérale favorise le développement du déciduome traumatique.

Le M.A.P. par voie parentérale se comporte à cet égard comme la progestérone, avec cette différence que son action sur le déciduome provoqué par la muqueuse s'exerce à doses moindres.

Ainsi, l'effet du M.A.P. dans ce test apparaît 15 fois plus fort environ que celui de la progestérone.

— *Effet de la conservation de la grossesse chez la souris castrée :*

Alors que chez la souris non traitée, la castration entraîne la résorption complète des fœtus, par contre,

chez les animaux recevant 0,2 mg de M.A.P., la grossesse se poursuit jusqu'à terme, dans la majorité des cas.

A doses égales, le M.A.P. per os est 5 fois plus actif que la progestérone administrée par voie sous-cutanée.

— *Action antiocytocique :*

Bologna et Bettocchi ont montré que le M.A.P. avait une nette action antiocytique chez la lapine gravide à laquelle on fait une injection d'ocytocine.

② *Action antifécondante :*

Elle a été étudiée par Sala chez les lapines et les souris traitées avec une seule dose de M.A.P.

Il en résulte une baisse importante du pourcentage des accouplements et des conceptions.

③ *Effets endocriniens secondaires :*

— *Absence d'activité œstrogène :*

On sait que la détermination du rapport poids de l'utérus/poids corporel permet de chiffrer l'activité œstrogène. Etudié d'après les modifications de ce rapport, le M.A.P. paraît dépourvu d'activité utérotrophique chez la souris.

— *Activité antiœstrogène :*

Le M.A.P. a une activité antiœstrogène qui a été évaluée comparativement à celle de la progestérone par Baldratti et collaborateurs, à l'aide de la méthode consistant à déterminer la quantité de produit capable d'inhiber l'augmentation du poids de l'utérus provoquée par l'administration de 0,3 µg d'œstrone chez la souris impubère.

L'activité antiœstrogène du M.A.P. apparaît ainsi un peu plus forte (1,67 fois) que celle de la progestérone lorsque les deux produits sont administrés par voie sous-cutanée, et inférieure de moitié à celle de la progestérone

sous-cutanée, dans le cas où le M.A.P. est administré par voie orale.

— *Activité antigonadotrophique :*

Pour Baldratti, le M.A.P. exerce un pouvoir inhibiteur de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires endogènes (technique de la parabiose du rat, de Hertz et Meyer).

Il ne prévient pas l'effet des gonadotrophines exogènes sur l'ovaire et l'utérus.

— *Activité androgène :*

Le M.A.P. est dépourvu d'action androgène lorsqu'il est administré par voie orale au rat mâle castré. En injections sous-cutanées, à doses massives, il présente une faible activité androgène, de beaucoup inférieure à celle du propionate de testostérone.

On sait que de nombreux progestatifs de synthèse actifs par voie bucale, administrés à la rate gestante, peuvent déterminer chez les nouveau-nés des pseudo-hermaphrodismes femelles. Le M.A.P. a été également étudié sous cet angle.

C. Revesz, C.I. Chappel et R. Gaudry ont observé, après administration par voie sous-cutanée d'une dose quotidienne de 0,25 mg de 6 $\alpha$ méthyl 17 $\alpha$ acétoxy progestérone, du 15$^{e}$ au 20$^{e}$ jour de la grossesse, la naissance, sur 38 nouveau-nés, de 18 femelles, 17 mâles et 3 animaux de sexe indifférencié ; aux doses de 1 à 2 mg, les nouveau-nés ont présenté une morphologie externe soit mâle, soit indifférenciée et, aux doses les plus fortes (2,5 mg à 5 mg), la morphologie externe mâle a été constante.

Par contre, ils n'ont pas noté de différences entre les distances ano-génitales des ratons issus de mères traitées par la progestérone pendant la même période et celles des témoins, le sexe pouvant être facilement déterminé.

— *Absence d'activité générale corticostéroïde :*

Le M.A.P. est dépourvu des propriétés typiques des composés à action corticostéroïde : pouvoir d'accroître le taux du glycogène hépatique, pouvoir de rétention du sodium et de l'eau, activité anti-inflammatoire par voie générale.

Il présente, par contre, quelques activités du type cortico-surrénalien dans divers tests et selon certaines modalités expérimentales : maintien de la survie du rat surrénalectomisé, effet dépresseur du poids de la surrénale, activité anti-inflammatoire partielle uniquement après administration locale.

C) Mécanisme d'action.

Il est tout d'abord à remarquer que le but de l'emploi des stéroïdes est différent en médecine vétérinaire et en médecine humaine.

En médecine humaine, on a recours à ces substances pour bloquer l'ovulation en créant ainsi des cycles artificiels. Par contre, l'effet contraceptif n'est pas recherché chez les femelles animales puisque celles-ci n'acceptent l'accouplement que durant l'œstrus. Or, l'œstrus étant limité à quelques semaines de l'année, on visera seulement à supprimer les manifestations œstrales, réalisant ainsi une stérilisation temporaire de la femelle.

Cette neutralisation sexuelle temporaire obtenue avec les stéroïdes anovulatoires ne compromet donc pas en principe l'avenir reproducteur de la femelle. Ces substances, par leur action antigonadotrope, ne font que bloquer la maturation folliculaire, empêchant l'extériorisation du rut (Bertrand et Deschanel) (7).

Il s'agit, en quelque sorte, d'une prophylaxie de l'accouplement.

Quant au mécanisme d'action intime du M.A.P., il a été bien étudié chez la truie (Derivaux et collaborateurs) (17). Celui-ci a observé que les ovaires des animaux traités étaient au repos et dépourvus de corps jaunes actifs. Ce blocage de la fonction lutéale de l'ovaire

est la conséquence de l'insuffisance de libération de L.H. hypophysaire. L'examen histologique de l'hypophyse révèle, en effet, une forte involution des cellules responsables de la libération de L.H. Quant aux cellules libératrices de F.S.H., elles gardent une certaine activité, ce qui explique la présence de kystes folliculaires retrouvés chez certains sujets. Les images histologiques du vagin et de l'utérus sont superposables à celles observées chez les animaux témoins en phase d'anœstrus.

Il existerait donc deux modalités d'action du M.A.P. :

— directement au niveau de l'utérus et du vagin,

— indirectement au niveau de l'hypophyse dont les facteurs gonadotropes sont totalement (L.H.) ou partiellement (F.S.H.) inhibés. Cette action du M.A.P. au niveau de l'hypophyse semble s'exercer par l'hypothalamus en bloquant notamment la sécrétion de L.H.R.F. Ce même blocage est d'ailleurs obtenu en utilisant des dépresseurs du système nerveux central (anticholinergiques et antiadrénergiques utilisés aussi comme inhibiteurs de l'ovulation). Le M.A.P. en empêchant la sécrétion de L.H.R.F. bloquera la libération de L.H. et l'équilibre F.S.H./L.H. nécessaire au déclenchement de l'ovulation ne sera pas réalisé.

Pour Gerber et Sulman (22) qui ont expérimenté sur la chatte, le M.A.P. agirait d'une part au niveau de l'hypothalamus en empêchant l'apparition ou en faisant régresser les modifications psychiques de l'œstrus (vagabondage, miaulement, réflexe de l'accouplement, anorexie), d'autre part, au niveau de la pituitaire en inhibant les cellules acidophiles productrices de la F.S.H. Chez les espèces à ovulation provoquée, comme la chatte, la libération des L.H.R.F. et donc de L.H., responsables de l'ovulation, est sous la dépendance de la stimulation du système nerveux central résultant de l'accouplement. En effet, seul F.S.H. est sécrété jusqu'à l'accouplement et c'est la libération de L.H., lors de cet accouplement, qui détermine l'ovulation. Le M.A.P. agirait donc également

à ce niveau en bloquant le processus de libération de L.H.

Ces mêmes auteurs, expérimentant sur des mâles, ont obtenu une régression sensible du satyriasis chez un certain nombre de sujets. Ceci tend à corroborer le fait que l'action du M.A.P. se ferait pour une part au niveau de l'hypothalamus.

On peut admettre, en définitive, que toutes les méthodes visant à bloquer l'ovulation aboutissent à empêcher la sécrétion des G.R.F. et, par voie de conséquence, l'établissement de l'équilibre F.S.H./L.H. nécessaire à cette ovulation.

### D) Utilisation pratique, sa posologie.

L'acétate de medroxyprogestérone est utilisé sous deux formes :

① *Forme orale :*

Cette forme est utilisée aussi bien en médecine humaine (Farlutal N.D.), que vétérinaire (promone E). Le M.A.P. se présente sous forme de comprimés dosés à 10 mg (boîte de 20).

En médecine humaine, ces indications sont présentées par les insuffisances progestatives absolues ou relatives (hyper-œstrogénie) se traduisant par des troubles menstruels divers. Il a aussi été utilisé avec un certain succès dans le traitement de certains cancers de l'utérus (Muggia F.A.) et de cancers du sein (Anderson D.G.). Son mécanisme d'action est alors inconnu.

Chez les carnivores, la posologie de base est de 1,5 mg à 2 mg/kg. Le traitement est effectué dès les premiers jours du prœstus et cette posologie est maintenue pendant 5 jours, puis le traitement est pouruivi à demi-dose les 5 jours suivants. Ce protocole permet d'obtenir une abréviation de l'œstrus dans 70 % des cas. Dans les 2 ou 3 jours suivant le début du traitement, on note un tarissement des sécrétions vulvaires et une nette diminution du pouvoir attractif de la chienne. L'animal revient en cha-

leur en moyenne 70 jours après la fin du traitement. (Dupuch S.) (19).

Mais les expériences faites par les praticiens utilisant ces contraceptifs oraux révèlent que le problème majeur réside dans la détection exacte de la période du pro-œstrus. Le médicament peut ainsi être donné trop tôt, par exemple chez des jeunes chiennes qui présentent des pertes un à deux jours avant le véritable pro-œstrus ou surtout, trop tard, dans les cas assez fréquents où la chienne a un pro-œstrus silencieux. Il conviendrait donc, pour opérer avec le maximum de chances de succès de faire des frottis vaginaux pour localiser le début du pro-œstrus (Evans J.M.) (21). Harris (24) a montré que l'administration de M.A.P. mélangé à la nourriture à la dose de 0,05 mg/kg et par jour, pendant 365 jours, maintenait la chienne en état d'anœstrus. Dans ce cas, l'œstrus réapparaît entre 28 et 111 jours après la fin du traitement. Toutes les chiennes ainsi traitées (au nombre de 6) ont ensuite reproduit normalement. La même expérience, entreprise chez la chatte, a donné des résultats similaires.

② *Forme injectable :*

Elle se présente sous la forme d'une suspension injectable aqueuse à base de polyéthylène glycol titrant 50 mg/ml.

L'administration est faite par voie S.C. (en un point du corps non exposé en raison d'une dépigmentation temporaire possible du pelage au lieu d'injection) ou I.M. dans la masse lombaire (Mathieu. Rambaud) (28') à raison de 1 à 3 ml selon la taille du sujet et l'effet recherché. Cette dose est variable selon les auteurs.

a) *Indications :*

α *Suppression ou abrègement de l'œstrus :* C'est l'indication majeure du M.A.P. chez les carnivores et de nombreux auteurs ont expérimenté sur le produit :

— Sulman (1961) (40) expérimentant sur des

chattes de différentes races, notamment des Siamoises, obtint, à la dose de 25 mg, la disparition des signes de l'œstrus en 24 heures ; l'action inhibitrice se poursuivant pendant six semaines environ, l'œstrus réapparaît à la période sexuelle suivante, soit au bout de deux à quatre mois. Il n'observe aucune modification ultérieure de la fécondité.

— Davidson (1965) note qu'une injection de 50 mg chez la chienne, quelle que soit sa taille, entraîne un retard de l'œstrus de six mois, voire davantage, suivi d'un cycle normal.

— Colton (1965) (13) confirme ces résultats et montre qu'en intervenant au début du pro-œstrus, on supprime ses manifestations et notamment le saignement en un à sept jours (en moyenne trois). L'administration d'une dose plus élevée permet d'obtenir une suppression plus rapide des signes du pro-œstrus. Cet auteur obtient chez la chatte un ajournement de l'œstrus de deux à quatre mois.

— Whithers et Whitney (1967) (46) expérimentant sur 86 chiennes de races diverses, âgées de un à dix ans et pratiquant un total de 166 injections de 50 à 150 mg selon la taille des sujets, obtiennent des résultats favorables chez 83 chiennes, soit dans 96,5 % des cas.

— Bertrand et Deschanel (1970) (7), en utilisant des doses de 50 à 150 mg chez la chienne et en intervenant 10 à 20 jours avant le début présumé des chaleurs, obtiennent un repos sexuel de quatre à six mois pouvant atteindre, dans certains cas, douze à dix-huit mois.

— Mathieu et Rambaud (1971) (28 et 28'), travaillant pendant cinq ans sur le M.A.P. pratiquent un total de 863 injections sur 330 chiennes. Ils obtiennent d'excellents résultats en utilisant des doses de 50 à 150 mg selon la taille des sujets, la dose moyenne courante étant de 100 mg. La dose est légèrement augmentée lorsqu'il s'agit d'interrompre un pro-œstrus débutant.

Pour ces auteurs, la prévention de l'œstrus doit toujours être préférée à son interruption pour deux raisons principales :

— d'une part, les risques de saillie ;

— d'autre part, les risques de mucométrie.

Ces risques sont d'autant plus élevés que l'on intervient plus tardivement en cours de pro-œstrus et que le propriétaire négligent aura tendance à raccourcir sciemment le délai écoulé depuis le début de ce pro-œstrus. De plus, en dehors de toute volonté de dissimulation, l'appréciation par le propriétaire du début de ce pro-œstrus est toujours sujette à caution. En tout état de cause ces auteurs considèrent qu'au-delà de trois jours l'indication est moins favorable et qu'à partir du cinquième jour la méthode cesse d'être régulièrement satisfaisante en raison des risques de saillie. Le délai de disparition du rut après le traitement en pro-œstrus est en moyenne de deux à quatre jours avec des extrêmes de un à huit jours (66 observations). Le délai de retour du rut suivant est extrêmement variable : il se situe entre le 4e et le 24e mois après l'injection de M.A.P. ; toutefois dans 89 % des cas (56 observations) il se situe entre le 5e et le 11e mois. Ajoutons que ces auteurs n'ont pas constaté de relation significative entre la période d'injection (anœstrus ou pro-œstrus) et le délai de retour du rut. Chez un même animal, ce délai est lui-même très variable après chaque injection (cas de chiennes ayant reçu plusieurs injections et chez qui on a laissé se développer des œstrus intermédiaires).

### β - *Autres indications*

• *Chez la femelle :*

*— Pseudo-gestation et lactation nerveuse :*

Colton (1965) supprime en un à deux jours les manifestations de pseudo-gestation en injectant 250 mg de M.A.P. à la chienne.

Whithers et Whitney (1967) (46), traitent 36

chiennes présentant des grossesses nerveuses avec une dose unique de 250 mg. Les résultats ont été favorables dans 31 cas (soit 86 %), les signes psychiques et la lactation disparaissent en 72 heures. Cependant, l'hyperplasie mammaire persiste en général pendant 7 à 10 jours. Chez les cinq autres chiennes, la réponse au traitement est à peu près nulle.

— *Ptose vaginale :*

Cet accident, fréquent au cours de l'œstrus chez les chiennes brachycéphales (Boxer notamment) se caractérise par la congestion et l'hyperplasie de la muqueuse vaginale qui fait hernie au niveau de la vulve.

Selon Colton (1965) (13), l'administration d'une dose unique de 250 mg de M.A.P. permettrait la réduction radicale de ce prolapsus en 24 heures.

Lagneau (1970) (27), obtient des résultats similaires lorsque la ptose est au premier ou au deuxième degré, le troisième degré nécessitant souvent le traitement chirurgical.

— *Pyomètre :*

Whithers et Whitney (1967) (46), injectent à trois chiennes présentant des pyomètres 250 mg de M.A.P. : chez ces sujets, il y eut une amélioration de quelques jours, mais les trois chiennes, déjà dans un mauvais état général, décèdent peu après.

D'autres auteurs (Lagneau - 1970) ont fait la même constatation et, en conséquence, le pyomètre ainsi que toute inflammation de l'appareil génital doivent être considérés comme une contre-indication formelle du traitement par le M.A.P.

— *Tumeurs mammaires et utérines :*

Chez la femme, le M.A.P. a été utilisé avec un certain succès dans le traitement de tumeurs mammaires (Muggia) et utérines (Anderson D.G.). Il ne semble pas

que des effets identiques aient été observés chez les carnivores (Lagneau) (27).

• *Chez le mâle :*

L'hypersexualisme se traduisant par une tendance au vagabondage et une excitation génésique constituent une indication du M.A.P.

Gerber et Sulman (1967) (22), obtiennent l'abolition de ces symptômes en trois à cinq jours chez le chien et le chat par une injection de 250 mg de M.A.P., mais on note parfois des rechutes quelques semaines ou quelques mois plus tard.

b) *Conséquences de l'administration du M.A.P. :*

— Action anabolisante :

A la suite de l'administration de M.A.P. certaines chiennes présentent de la polyphagie et il se produit une augmentation de poids : mais ces signes disparaissent en général rapidement (Lagneau, 1970) (27). Cette action anabolisante du M.A.P. se produit par l'intermédiaire de la glande cortico-surrénale, par le relais hypothalamo-hypophysaire. Le même phénomène a été observé chez la ratte par Hervey (1969 (25), le M.A.P. déterminant l'inhibition de la sécrétion d'œstrogène, effet semblable à celui de l'ovariectomie.

— Modification de l'appareil génital :

L'utérus est augmenté de volume, il est rempli d'un exsudat épais muqueux, translucide, adhérent. Le contenu de l'utérus est amicrobien et il y a absence de phénomène inflammatoire au niveau de la muqueuse (Anderson, 1965), (Lagneau, 1970). Quant à l'aspect histologique de cette muqueuse utérine (Deschanel, Van Haverbeke), il semble ressortir de quelques examens pratiqués après coloration à l'hémalin-éosine les faits suivants : chez la chatte, on note une augmentation du nombre des glandes, celles-ci étant caractérisées par une lumière ré-

duite contenant des produits éosinophiles. L'épithélium glandulaire est de type cylindrique, le noyau étant situé au tiers inférieur de la cellule environ et le cytoplasme comportant une partie basale assez claire et un sommet éosinophile. Chez la chienne, les modifications observées seraient de même nature, mais plus discrètes. Le M.A.P. provoquerait donc une prolifération de l'épithélium glandulaire ainsi que sa sécrétion, surtout chez la chatte.

Les ovaires sont de petite taille avec de nombreux follicules en voie d'atrésie. Ils sont dépourvus de corps jaunes (Lagneau).

c) *Incidents consécutifs à l'administration de M.A.P. :*

① *Maladies du tractus génital :*

*Mucométries :*

Il s'agit d'affections bénignes liées à une légère inflammation de l'endomètre se traduisant par des pertes discrètes attirant le mâle et dont l'évolution est toujours favorable.

— Mathieu et Rambaud (1971), ont noté six cas de mucométrie sur les 330 chiennes observées. Parmi ces six chiennes, deux avaient présenté des troubles du tractus génital avant de recevoir le M.A.P. ; quant aux quatre autres, l'injection de M.A.P. avait chaque fois été pratiquée pendant le pro-œstrus. Toutes ces chiennes ont reçu de nouveau du M.A.P. après guérison et n'ont présenté aucun trouble consécutif à cette nouvelle administration.

*Les endométrites et pyomètres :*

Ce sont les complications les plus fréquemment signalées par les différents auteurs :

— Brodey et Fidler (1966) (9), constatèrent que huit chiennes ayant reçu en moyenne 194 mg de M.A.P. par voie sous-cutanée présentaient un pyomètre en moyenne huit mois plus tard. La moyenne d'âge de ces sujets était de 2, 7 ans alors qu'elle était de 7, 8 ans pour 68

autres chiennes présentant un pyomètre naturel. Le nombre de chiennes de moins de 3 ans était de 80 % dans le premier groupe alors qu'il était de 12 % dans le deuxième groupe. Trois chiennes âgées respectivement de 2, 3, et 9 ans, développèrent une endométrite cliniquement silencieuse cinq mois, en moyenne après l'injection de 150 à 250 mg de M.A.P. Les lésions anatomo-pathologiques observées sur les ovaires et l'utérus furent les suivantes : hyperplasie glandulo-kystique marquée de l'endomètre dans les pyomètres consécutifs au traitement par le M. A.P. mais absence de corps jaune ovarien alors que dans les pyomètres spontanés les ovaires portent invariablement un corps jaune.

— Thornton et Mary Kear (1967) (43), observent, deux mois après l'administration de 50 mg, à une chatte siamoise de cinq mois, en vue l'abréger l'œstrus, mais sans résultat, l'apparition d'un écoulement vulvaire important, blanc verdâtre. L'examen de l'appareil génital, après hystérectomie, révéla que celui-ci était augmenté de volume et renfermait d'abondantes sécrétions. L'examen de ces sécrétions montra la présence de coliformes hémolytiques. La muqueuse utérine était en état d'hyperplasie kystique sans signe d'inflammation aiguë.

— Lagneau (1970) (27), sur un total de 37 chiennes auxquelles il administre des progestagènes, tantôt pour différer, tantôt pour abréger l'œstrus, observe deux cas d'endométrite et un cas de pyomètre ; il constate que ces complications surviennent surtout lorsque le traitement est entrepris pendant les chaleurs.

— Mathieu et Rambaud (1971) (28'), ont observé huit cas de métrite et pyomètre sur leurs 330 chiennes parmi lesquelles 57 ont reçu entre 5 et 10 injections de M.A.P. ; parmi ces huit cas, trois seulement peuvent être valablement rapportés à l'usage de M.A.P. ; trois autres cas sont apparus chez des chiennes âgées présentant parallèlement aux troubles génitaux, des affections des autres appareils. La septième chienne présentait des pertes suppurées antérieures à toute administration de M.

A.P. Quant à la huitième observation, elle ne peut être valablement interprétée faute de données suffisantes.

Le pourcentage total de maladies du tractus génital (mucométries + métrites) pouvant être rapportées à l'usage du M.A.P. dans leurs observations tombe alors à 7 pour 330 (4 mucométries + 3 métrites) soit 2,1 %. Sur ces sept cas, six fois les troubles sont apparus à la suite d'une injection pendant le pro-œstrus.

Chez les 57 chiennes ayant reçu un grand nombre d'injections (entre 5 et 10) les 4 cas de maladies de l'appareil génital observés l'ont été respectivement après les 1re, 3e, 4e et 6 injections.

La répétition de l'injection de M.A.P. ne paraît pas, à la lumière de ces faits, augmenter notablement les risques de troubles génitaux. En conclusion, ces auteurs, sur un grand nombre d'observations, n'ont noté qu'un pourcentage extrêmement faible de troubles consécutifs à l'administration de M.A.P., et ces troubles ont chaque fois, à une exception près, été observés à la suite d'une injection de M.A.P. pendant le pro-œstrus.

② *Irrégularités du cycle sexuel :*

De telles anomalies ont été observées à la suite de l'administration de M.A.P. ainsi que d'autres progestatifs (Anderson et collaborateurs 1965) (2).

La suppression définitive de l'œstrus a également été constatée après l'administration de très fortes doses de progestatifs (Lageau) (27).

③ *Incidence sur la fécondité et les gestations ultérieures :*

(Mathieu et Rambaud) (1971) (28').

a) *Gestation après saillie dans les jours suivant un traitement :*

Sur cinq observations, ces auteurs ont constaté que la gestation se poursuivant jusqu'à terme aboutit à la mise bas de chiots mort-nés ou non viables dans tous les cas, avec part languissant dans deux cas.

b) *Gestation après l'arrêt du traitement :*

Ces mêmes auteurs rapportent 22 observations :

— 16 où la chienne est saillie aux premières chaleurs donnent 16 portées normales ;

— 6 où la saillie a lieu après un œstrus intermédiaire donnent :

+— 4 portées normales,

+— 1 portée avec part languissant aboutissant à la mise bas de 4 chiots normaux et 3 mort-nés,

+— 1 portée normale avec agalaxie consécutive.

Ces résultats sont donc excellents dans l'ensemble et permettent de conclure que, contrairement à une opinion parfois avancée, on peut faire couvrir une chienne dès le premier rut après l'interruption du traitement.

c) *Lactation intempestive :*

Celle-ci a été observée chez les chiennes de race Greyhound et, en conséquence il est déconseillé d'utiliser le M.A.P. chez ces animaux.

*QUATRIEME PARTIE*

## EXPERIMENTATION

### 1) Observations relatives à l'injection de M.A.P. chez la chienne.

Observation n° 1

Décembre 1969.

Chienne croisée Loulou, six ans, appartenant à M^me^ C..., Ramonville (H.-G.).

L'animal a présenté une métrite à la suite de sa mise bas le 9 avril 1969. Cette métrite a rétrocédé au traitement.

Lors d'une nouvelle mise bas, le 6 septembre 1969, la métrite est réapparue et a été guérie en une quinzaine de jours.

Le 12 décembre, soit environ cinq mois après les précédentes chaleurs, nous lui injectons 50 mg de M.A. P., pour prévenir l'œstrus.

Le 13 mai, l'animal reçoit une nouvelle injection de 50 mg de M.A.P., aucun signe d'œstrus n'ayant été observé depuis la première injection.

Le 6 octobre, soit cinq mois après la dernière injection, l'animal est toujours en anœstrus, il est demeuré en parfaite santé si l'on excepte un léger embonpoint observé dès le début du traitement.

### Observation n° 2

Décembre 1969.

Chienne Caniche, 9 ans, appartenant à M. B..., Toulouse.

Cette chienne a reçu, au mois de juin, trois injections de Stilboestrol pour provoquer l'avortement.

Elle a été de nouveau en œstrus au début novembre et elle nous est présentée le 20 décembre pour lactation nerveuse. Elle montre une violente tuméfaction mammaire associée aux signes psychiques habituels.

Nous lui injectons 100 mg de M.A.P. associés à un traitement local à base de vinaigre et de blanc d'Espagne.

Au quatrième jour suivant ce traitement, les signes psychiques ont disparu, la mamelle a retrouvé un volume presque normal et la lactation est presque totalement tarie.

### Observation n° 3

Janvier 1970.

Chienne Epagneul Papillon, un an et demi, appartenant à M. D..., Blagnac (H.-G.).

Cette chienne a été en œstrus à la fin décembre et le propriétaire soupçonnant une gestation, nous procédons à l'avortement thérapeutique au Stilboestrol.

L'animal nous est de nouveau présenté le 11 mai pour abréger ses chaleurs, le pro-œstrus étant commencé depuis deux jours.

Nous lui injectons 50 mg de M.A.P., les manifestations du pro-œtrus disparaissent en 48 heures et, cinq mois plus tard, nous renouvelons l'injection de M.A.P., l'animal étant toujours en anœstrus.

### Observation n° 4

Janvier 1970.

Chienne Epagneul Breton, cinq ans, appartenant à M. M..., Toulouse.

L'animal nous est présenté le 15 janvier pour abréger l'œstrus commencé depuis cinq jours. Après avoir exposé les dangers d'une intervention tardive au propriétaire, nous injectons à l'animal 100 mg de M.A.P.

Aucun résultat positif n'est observé et les manifestations du pro-œstrus et de l'œstrus se poursuivent pendant huit jours après l'injection.

De plus, l'on observe à la suite de cette injection une augmentation pondérale de l'animal qui se maintient pendant un mois environ.

### Observation n° 5

Janvier 1970.

Chienne Loulou, deux ans et demi, appartenant à M. L..., Toulouse.

Cette chienne a mis bas le 28 septembre et nous est présentée le 10 janvier pour prévention de l'œstrus. Nous lui injectons 50 mg de M.A.P.

Six mois après l'injection, la chienne n'a toujours pas présenté de chaleurs, mais on note un embonpoint assez important consécutif à ce traitement.

### Observation n° 6

Janvier 1970.

Chienne Berger Allemand, trois ans et demi appartenant à M. D..., Toulouse.

Cette chienne a mis bas le 9 novembre et elle nous est présentée le 25 janvier pour prévention de l'œstrus.

Nous lui injectons alors 50 mg de M.A.P. Elle reçoit deux nouvelles injections de 50 mg en juin et en décembre.

Elle n'a pas présenté de chaleurs depuis la première injection ; le propriétaire a seulement noté une agressivité plus marquée à l'égard des mâles dans les semaines suivant chaque injection.

### Observation n° 7

Avril 1970.

Chienne Berger Belge, trois ans, appartenant à M. P..., Saint-Jory (H.-G.).

Cette chienne saillie le 17 décembre 1969 a été l'objet à la fin de ses chaleurs d'un avortement thérapeutique au Stilboestrol.

Le 12 avril, nous lui injectons 50 mg de M.A.P. pour prévenir l'œstrus.

Le 30 octobre, nous prolongeons l'anœstrus par une nouvelle injection de 50 mg de M.A.P. L'animal est en parfaite santé.

### Observation n° 8

Avril 1970.

Chienne Teckel, sept ans, appartenant à M. G..., Toulouse.

Cette chienne nous est présentée le 28 avril pour prévention de l'œstrus, elle reçoit alors 50 mg de M.A.P. Ses précédentes chaleurs se sont produites en décembre 1969.

L'anœstrus dure six mois et demi après l'injection de M.A.P., les chaleurs apparaissent vers la mi-novembre.

Le propriétaire a noté un léger embonpoint passager chez son animal à la suite de ce traitement.

### Observation n° 9

Mai 1970.

Chienne Boxer, six ans, appartenant à M. D..., Auch (Gers).

Cette chienne a mis bas le 12 février, elle nous est présentée le 28 avril pour prévention de l'œstrus. Elle reçoit 50 mg de M.A.P. Les premiers signes de l'œstrus apparaissent le 25 septembre, soit cinq mois après l'injection.

### Observation n° 10

Mai 1970.

Chienne Fauve de Bretagne, cinq ans, appartenant à M. L..., Plélo (C.-d.-N.).

L'animal a mis bas le 10 avril ; elle reçoit, le 18 mai (soit un peu plus d'un mois après la mise bas) 75 mg de M.A.P.

Elle revient en chaleur le 10 janvier 1971, c'est-à-dire, huit mois après l'injection.

### Observation n° 11

Mai 1970.

Chienne Berger Allemand, trois ans, appartenant à M. R..., Toulouse.

Cette chienne a subi un avortement thérapeutique au Stilboestrol, à la mi-janvier.

Le 28 mai, nous intervenons pour prévenir l'œstrus en injectant 75 mg de M.A.P.

Le 26 novembre, l'animal nous est de nouveau présenté pour lactation nerveuse. Nous injectons 75 mg de M.A.P., ce qui entraîne le tarissement de la lactation en trois jours.

L'animal n'a pas présenté de chaleurs depuis la première injection.

### Observation n° 12

Juin 1970.

Chienne Berger Allemand, neuf mois, appartenant à M. B..., Plerin (C.-d.-N.).

Cette chienne a présenté son premier œstrus au mois de mars, à l'âge de six mois.

Le 10 juin, puis le 16 novembre, nous lui injectons 50 mg de M.A.P. pour prévenir l'œstrus.

Aucun trouble n'a été observé et la chienne est demeurée en anœstrus.

## 2) Observations relatives à l'injection de M.A.P. chez la chatte.

### Observation n° 1

Décembre 1969.

Chatte Européenne, deux ans, appartenant à M. M..., Toulouse.

La chatte nous est présentée une semaine après la mise bas pour prévention de l'œstrus, les chatons venant d'être sacrifiés.

Elle reçoit alors 50 mg de M.A.P. Nous renouvelons ce même traitement cinq mois plus tard, aucun œstrus n'étant apparu depuis la première injection.

Les chaleurs sont alors inhibées pour une nouvelle durée de cinq mois, la chatte étant toujours en parfaite santé. A l'issue de ces cinq mois, un nouvel œstrus apparaît et deux mois plus tard (décembre 1970) cette chatte accouche d'une portée de 5 magnifiques chatons.

### Observation n° 2

Décembre 1969.

Chatte Siamoise, un an et demi, appartenant à M. B..., Toulouse.

L'animal nous est présenté le 16 décembre pour abréger ses chaleurs déjà commencées depuis quatre jours. Il reçoit 40 mg de M.A.P. Les manifestations œstrales disparaissent en deux jours et l'état d'anœstrus persiste pendant trois mois.

Le 17 mars soit le deuxième jour de ce nouvel œstrus, l'animal nous est de nouveau présenté et reçoit encore 40 mg de M.A.P.

L'anœstrus est rétabli en trois jours après l'injection et persiste jusqu'au 18 juin, l'animal nous étant alors présenté pour recevoir une injection, préventive cette fois, de M.A.P.

Aucun trouble n'a été observé depuis le début du traitement.

### Observation n° 3

Décembre 1969.

Chatte tricolore, six mois, appartenant à M^me^ A..., Toulouse.

L'animal, encore impubère, nous est présentée pour prévention de l'œstrus : il reçoit 30 mg de M.A.P.

Les premiers signes d'œstrus apparaissent en avril,

soit à l'âge de 10 mois. Cet œstrus est d'intensité normale et persiste huit jours.

Au mois de juin, soit deux mois plus tard, cette chatte reçoit 50 mg de M.A.P., puis de nouveau 50 mg en décembre 1970.

Elle n'a présenté aucun œstrus depuis avril 1970 et est en parfaite santé.

### Observation n° 4

Janvier 1970.

Chatte Européenne, deux ans, appartenant à M^me^ M..., Toulouse.

Elle nous est présentée douze jours après la mise bas, les chatons ont été sacrifiés deux jours auparavant. Elle reçoit 50 mg de M.A.P.

Trois mois après cette injection, la chatte présente des écoulements vulvaires accompagnés de fièvre et elle rejette des fœtus déjà bien formés, morts depuis huit jours environ.

L'animal vivant en liberté en contact avec le mâle a donc présenté des chaleurs que le propriétaire n'a pas remarqué et a fait une nouvelle gestation, la durée d'efficacité du M.A.P. ayant été très brève : un mois environ.

Le résultat est négatif.

### Observation n° 5

Avril 1970.

Chatte Siamoise, un an et demi, appartenant à M. C.H..., Toulouse.

L'animal nous est présenté le 27 avril pour hyper-

œstrus persistant depuis deux mois. Elle reçoit 50 mg de M.A.P.

L'hyperœstrus disparaît en quatre jours et, trois mois plus tard, la chatte n'a toujours pas présenté d'œstrus.

### Observations n° 6 et n° 7

Mai 1970.

* Chatte Européenne, sept ans, appartenant à M^me^ F..., Saint-Alban (H.-G.).

Cette chatte a mis bas il y a trois mois et au dire du propriétaire, se trouve en état de chaleurs permanentes depuis cette mise bas.

Elle reçoit alors 100 mg de M.A.P.

Deux mois plus tard, l'animal présente un écoulement vaginal d'abord sanguinolent, puis séropurulent abondant. Deux jours après le début de ces pertes, l'animal avorte. Les trois fœtus rejetés sont bien formés et en début de putréfaction. L'animal se rétablit spontanément en l'absence de traitement et présente de nouvelles chaleurs six mois après cet avortement, tandis que la métrite réapparaît à l'occasion de cet œstrus.

* Chatte Européenne, cinq ans, appartenant au même propriétaire et présentée pour le même motif que la précédente (hyperœstrus).

Elle a mis bas il y a deux mois. Elle reçoit 100 mg de M.A.P.

Un mois environ après cette injection, le propriétaire remarque que sa chatte est gestante. La gestation paraît devoir se poursuivre normalement quand l'animal meurt subitement à la date approximative de la mise bas.

### Observation n° 8

Mai 1970.

Chatte tricolore, 13 mois, appartenant à M. C..., Toulouse.

L'animal nous est présenté le 30 mai 1970 pour prévention de l'œstrus. Il a mis bas, pour la première fois, il y a environ un mois et a déjà présenté un nouvel œstrus après cette mise bas (trois semaines environ après la mise bas).

Cette chatte reçoit 50 mg de M.A.P.

Elle demeure en anœstrus jusqu'au début de septembre, soit pendant quatre mois. Elle devient gestante à la suite de cet œstrus et poursuit une gestation normale en accouchant de cinq chatons parfaitement normaux.

### Observation n° 9

Mai 1970.

Chatte Européenne, trois ans et demi, appartenant à M. S..., Toulouse.

L'animal nous est présenté le 30 mai, soit un mois et demi après sa dernière mise bas, pour prévention de l'œstrus.

Il a présenté un nouvel œstrus il y a trois semaines et se trouve de nouveau en anœstrus.

Il reçoit 50 mg de M.A.P. ce qui maintient l'anœstrus quatre mois durant à l'issue desquels l'animal est tué accidentellement.

Au cours de cette période, le propriétaire a seulement noté une agressivité accrue à l'égard de ses congénères mâles.

### Observation n° 10

Juin 1970.

Chatte Européenne, deux ans et demi, appartenant à M. M..., Toulouse.

Cette chatte a subi une intervention césarienne le 1er juin, elle nous est présentée le 15 juin, en parfaite santé, pour prévention de l'œstrus.

Elle reçoit 50 mg de M.A.P.

Un mois après cette injection, l'animal présente une importante métrite ouverte, purulente qui rétrocède à un traitement aux antibiotiques et à l'antéhypophyse.

Son cycle redevient, par la suite, normal mais les chaleurs sont de faible intensité.

### Observation n° 11

Juin 1970.

Chatte Européenne, deux ans, appartenant à Mlle L..., Toulouse.

L'animal a présenté des chaleurs trois semaines après la mise bas ; le propriétaire soupçonnant une nouvelle gestation, nous pratiquons trois injections de 2 mg de Stilboestrol à deux jours d'intervalle pour déterminer l'avortement. Pendant ce traitement, l'animal est séquestré et, le 9 juin, cinq jours après la dernière injection de Stilboestrol, il reçoit 50 mg de M.A.P.

Jusqu'au 7 novembre, date à laquelle l'animal est présenté pour ovariectomie, il ne s'est produit aucun signe de chaleur ; le propriétaire a seulement constaté une docilité plus grande de son animal.

L'examen des ovaires après l'ovariectomie nous a confirmé l'état de repos sexuel de la femelle, ceux-ci ne présentant aucun follicule à l'état évolutif.

### Observation n° 12

Juin 1970.

Chatte Siamoise, cinq ans, appartenant à M. A..., Saint-Savin (86).

Cette chatte a subi l'ovariectomie il y a trois mois et présente, depuis l'opération, un état d'excitation permanent que l'on peut rapporter, du point de vue symptomatique, à un hyperœstrus.

Elle reçoit 50 mg de M.A.P.

Ces signes régressent en trois jours et la chatte demeure calme pendant trois mois.

Une nouvelle injection de 50 mg de M.A.P. est alors pratiquée et l'on observe, de nouveau, un retour au calme en quatre à cinq jours.

## 3) **Discussion.**

A la lumière de ces observations, nous constatons que la réapparition des chaleurs, après l'injection de M.A.P., survient après des périodes variables :

5 à 8 mois chez la chienne (observations 9 et 10).

3 à 5 mois chez la chatte (observations 1 et 12).

Les observations 1, 4, 5 et 8 nous révèlent une augmentation pondérale chez quatre chiennes. Dans tous les cas, celle-ci est seulement passagère.

Chez la chatte, l'injection de 50 mg de M.A.P. dans l'hyperœstrus nous a donné de bons résultats (observations 5 et 12). L'observation n° 12 nous révèle, en particulier, l'intérêt de cette substance lors l'hyperœstrus, paradoxalement consécutif à une ovariectomie. L'ovariectomie n'a vraisemblablement été que partielle, la portion d'ovaire restante continuant de fonctionner. Les signes d'hyperœstrus ont disparu en trois à cinq jours après l'injection et l'anœstrus a persisté trois mois.

Par contre, l'injection malencontreuse de M.A.P. chez des chattes gestantes (observations 6 et 7) n'a pas été suivie du même succès. Le M.A.P. semble, en effet, provoquer la mort des fœtus associée à une métrite, l'avortement se produisant peu de temps avant le terme. Lors de suspicion de gestation, il nous paraît recommandable de pratiquer le traitement avec le Stilboestrol, pour interrompre la gestation éventuelle et d'attendre cinq jours environ avant l'injection de M.A.P. (observation n° 11).

Une intervention chirurgicale récente sur le tractus génital, opération césarienne par exemple, paraît être une contre-indication à l'usage du M.A.P. (observation n° 10).

L'administration de M.A.P., dans l'observation n° 4, n'a empêché l'œstrus que pendant un mois et elle semble avoir compromis la gestation qui est survenue peu de temps après l'injection.

## CONCLUSION

Au terme de cette étude, et à la lumière de nos modestes observations, il nous paraît possible de conclure que l'administration de M.A.P. chez les carnivores domestiques semble revêtir d'incontestables indications, et que les troubles observés à la suite de son administration, peuvent être évités dans un grand nombre de cas, en tenant compte des quelques règles suivantes :

— N'intervenir que sur des animaux en bonne santé, et en particulier, ne présentant aucun trouble de l'appareil génital.

— Dans l'abrègement de l'œstrus chez la chienne n'intervenir qu'avec circonspection, notamment chez les jeunes animaux, et jamais après le cinquième jour des chaleurs.

— Ne pas utiliser des doses trop élevées : 100 mg doit être considéré comme la dose de référence chez la chienne pour prévenir l'œstrus, chez la chatte cette dose doit être réduite à 50 mg.

Le délai devant séparer deux injections successives doit être au minimum de cinq mois chez la chienne et de trois mois chez la chatte.

— Après une inhibition de l'œstrus de un à deux ans il paraît souhaitable de laisser se développer un œstrus normal, avant de poursuivre le traitement inhibiteur, cette façon de procéder, constituant une prophylaxie de la plupart des complications notamment lointaines.

Le M.A.P., à ces conditions est susceptible de rendre de grands services dans les interventions de conve-

nance (prévention de l'œstrus), et à un moindre degré, dans les interventions thérapeutiques (pseudo-gestation, etc...).

Le M.A.P. a donc une place incontestable dans notre pharmacopée vétérinaire, les incidents que peut entraîner son administration, étant très largement compensées par les services qu'il nous apporte,

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,*

*Rapporteur,*

M. BERTHELON

Vu : *Le Président de la Thèse,*

PONTONNIER

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*

R. FLORIO.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 22 mai 1971.

*Le Président de l'Université Paul-Sabatier,*

L. LARENG.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Anderson (D.G.). — Evaluation of the mechanism of action of a progestin on endometrial adenocarcinoma. *Surg. Forum U.S.A.* 1969 (20), 411-413.
2. Anderson (R.K.), Gilmore (C.E.), and Schelle (G.B.). — Utero ovarian disorders associated with use of Medroxyprogesterone in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1965 (146), 1 311-1 316.
3. Banik (U.K.), Haltrecht (I.), Herr (F.). — Induction of ovulation in progestin-treated adults rats. *Acta Endocrinol. Danem.* 1970 (63) n° 4 747-752.
4. Beard (D.C.). — Hydroxy-progesterone acetate : use in estrogenic and progesteronic states in the bitch. *Small An. Clin.* 1961 (1) 215.
5. Berthelon. — *Cours magistral Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse* - années 1968-1969 et 1969-1970.
6. Bertrand (M.). — Aspect biologique et pharmacodynamique de la contraception. Labo. Pharma. *Problèmes et techniques* n° 149 - Novembre 1966.
7. Bertrand (M.) Deschanel (J.P.). — Le contrôle des cycles sexuels chez la vache et la chienne. *Eco. et Méd. Ani.* 1970 *II* (6), 319-331.
8. Bourdelle (E.), Bressou (G.). — Anatomie Régionale des Animaux domestiques. IV. *Carnivores.* Publ. par J.B. Baillière et Fils. 1953.
9. Brodey (R.S.), Fidler (I.J.). — Analyse critique de l'utilisation du M.A.P. chez la chienne. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1966, *149* (II), 1 406-1 415.
10. Bryan (H.S.). — Utility of 17 $\alpha$ acetoxyprogesterone in delaying estrus in the Bitch. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1960, *103*, 172-177.
11. Burch (G.R.). — L'injection de progestérone pour ajourner l'œtrus. *Small Animal Clinicam*, 1961, *1*, (5), 149.
12. Cameron (R.S.). — Control of œstrus in the Bitch by synthetic Progestogens. *Vet. Rec.* 1962, *74*, 1 136-1 137.
13. Colton (M.W.). — Progestional Hormone in Pet Practice. *Mod. Vet. Pract.* 1965, *46*, 53-56.
14. Cupceaucu (B.), Neumann (F.), Ulloa (A.). — Influence de quelques progestagènes sur la glande mammaire de fœtus de souris au cours de la période de différenciation initiale. *J. Endocrinal*, 1969, *44* (4), 475-480.
15. Derivaux (J.). — Physiopathologie de la reproduction et Insémination artificielle des animaux domestiques. Publié par Vigot Frères Edit. 1958.

16. Derivaux (J.), Ectors (F.). — Aperçu sur les progestagènes et la synchronisation de l'œstrus. *Cahier Méd. Vét.* 1966, *39*, 69-88.

17. Derivaux (J.), Ectors (F.), Herbant (M.). — Etude du mécanisme d'action de la M.A.P. chez la truie. *Bull. Acad. Méd. Belg.* 1969, *9* (2), 163-188.

18. Dow (C.). — The Cystic hyperplasia-pyometra complex in the *Cat. Vet. Rec.*, 1962, *74*, 141-147.

19. Dupuch (S.). — L'ovulation chez la chienne, son inhibition par l'Acétate de Medroxyprogestérone. *Thèse Doct. Vét.* Lyon 1967.

20. Elton (R.L.), Edgren (R.A.), Calhoun (D.W.). — Biological activity of some 6 methylated progesterones. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1960, *103*, 175-177.

21. Evans (J.M.), Uvarow (O.), Valliame (D.K.). — Humoral control of the œstrus cycle in the Bitch. *Vet. Research.*, 1969, *85*, 233-234.

22. Gerber (A.H.), Sulman (F.G.). — Use of progestative hormones for prevention of heat, pregnancy and sexual disturbance in dogs and cats. *Refuah, Veter. Israël*, 1967, *24* (3), 154-157.

23. Griffith and Amoroso. — Prœstrus, œtrus, ovulation and mating in the Greyhounds bitchs. *Vet. Rec.*, 1939 (51), 1 279.

24. Harris (J.W.), Wolchuk (B.A.). — Suppression de l'œstrus chez la chienne et la chatte par l'administration à long terme de progestatifs de synthèse. *An. J. Vet. Research.*, 1963, *24* (102), 10 003-10 006.

25. Hervey (E.), Hervey (G.R.), Hutchinson (I.), Jeffery (J.). — Mise en évidence du mécanisme d'action des progestatifs sur le poids corporel des rattes par suppression de la décharge d'œstrogène. *J. Endocrinal G.B.*, 1969, *45*, (I) II III.

26. Kolb (E.). — Physiologie des animaux domestiques. Publié par Vigot Frères. Edit. 1965.

27. Lagneau (F.). — Utilisation des progestagènes chez les carnivores domestiques. *Eco. et Méd. Ani.*, 1970, *11* (6), 353-365.

28. Mathieu (L.), Rambaud (M.). — Nouvelles observations sur l'interruption du rut chez la chienne. *An. Comp.* 1968, *7*, 45-51.

28'. Mathieu (L.), Rambaud (M.). — Nouvelles observations pour l'emploi de l'Acétate Medroxyprogestérone dans la prévention et l'interruption du rut chez la chienne (non publié).

29. Mayer (G.), Dubuch (A.J.). — *Arch. Anat. Hist. Embryo. Norm. Exp.*, 1968, *51*, (5/8), 437-446.

30. Moltzen (H.). — Prévention de l'œstrus avec une progestérone de synthèse. Kleinter Praxis 1963, *8*, 25-27.

31. Murray (G.H.), Eden (E.L.). — Emploi de la progestérone pour différer l'œstrus chez la chienne. *Vét. Méd.*, 1952, *47*, (467).

32. Oliver (J.J.). — Control of œstrus in the bitch by synthetic progestogens. *Vét. Rec.*, 1962, *74*, 1 089-1 090.

33. Organisation Mondiale de la Santé. — Mode d'action des hormones sexuelles et des substances analogues. *Rapport Technique.* 1967, n° 303 - Genève.

34. Pincus (G.), Merill (A.P.). — The role of steroid in the control of mammalian ovulation. I chap. in « Control of Ovulation » par Villée (A.). Pergamon. Edit. N.Y. 1961, p. 67.

35. Porter (D.G.). — The failure of progesterone to affect myometrial activity in the Guinea pig *J. Endocrinal G.B.*, 1970, *46*, (4), 425-434.

36. Royal (L.). — *Cours magistral Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*, années 1968-1969 et 1969-1970.

37. Rubiol (B.), Gonzalez A. (R.), Biclak (S.). — Aceto de Medroxiprogestena : una progestena de efecto prolongado. *Ginecol. Obstetr.*, Mexico 1969, *25*, 152, 587-594.

38. Saunders (F.J.). — The effects of several steroids on mating behaviour ovulation and prenancy in female rats. *Endocrinology*, 1958, *63*, 566-569.

39. Sokolowski (J.H.), Medernach (R.W.), Helper (L.C.). — Exogenous hormone therapy to control the œstrous cycle of the bitch. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1968, *153*, 425.

40. Sulman (F.G.). — Suppression of œstrus in cats. *Vet. Med.*, 1961, *56*, (12), 513-514.

41. Teunissen (G.H.B.). — The development of endometritis in the dog and the effect of œstradiol and progesterone on the uterus. *Acta Endocrin*, 1952, *9*, 407-420.

42. Thibault (C.H.), Le Bars (H.). — Utilisation des progestagènes chez les animaux domestiques. *Thérapeut.*, 1968, *23*, 239.

43. Thornton (D.A.K.). — Uterine cystic hyperplasia in a siamese cat following treatment with medroxyprogesterone. *Vet. Rec.*, 1967, *80*, 380.

44. Varet (J.). — Modification de convenance du cycle sexuel chez la chienne. *Thèse Doct. Vét.* Alfort, 1968.

45. Vozza (F.), Mansani (F.E.). — Progestativi di sintesi e ovulazione. *Symposium Progestérones et Progestatifs*, Milan, 1954, 152-172.

46. Withers (A.R.), Whitney (J.C.). — L'acétate de Médroxyprogestérone chez la chienne. *J. Small An. Pract.*, 1967, *8*, (5), 265-271.

47. Wilkinson (G.T.). — A review of drug toxicity in the cat. *J. Small An. Pract.*, 1968, *9*, (29).